

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии у больных местно распространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 20–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.

For citation: Skoropad V. Yu., Kudryavtsev D. D., Anikina E. N., Poluaktova M. V., Titova L. N. Analysis of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 20–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад, Д.Д. Кудрявцев, Е.Н. Аникина, М.В. Полуэктова,
Л.Н. Титова

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Цель работы – анализ частоты развития и степени тяжести токсических реакций со стороны периферической крови, печени, поджелудочной железы в процессе проведения и после завершения неоадъювантной химиолучевой терапии в составе комбинированного лечения больных местнораспространенным раком желудка. **Материал и методы.** В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ проведена II фаза клинического исследования эффективности комбинированного лечения больных местнораспространенным раком желудка с неоадъювантной химиолучевой терапией и последующей гастрэктомией с лимфодиссекцией в объеме D2. Основными критериями включения были: морфологически подтвержденный рак желудка, клиническая стадия cT3–4N0, cT2–4N1–3; M0. Всем больным до начала неоадъювантной терапии выполнялось комплексное обследование, включая СКТ органов грудной и брюшной полостей и лапароскопию для исключения перитонеального канцероматоза. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр по методике дневного дробления дозы (1 + 1,5 Гр) на фоне модифицированной схемы САРОХ. Хирургическое лечение в объеме гастрэктомии/субтотальной резекции желудка планировали через 4–6 нед после завершения курса химиолучевой терапии. Оценка токсичности неоадъювантной химиолучевой терапии проводилась с помощью шкалы NCI CTC, версия 3.0. В работе представлена оценка гематологической токсичности, а также токсических проявлений со стороны печени и поджелудочной железы – органов, попадающих в 90–100 % изодозу. **Результаты.** Среди токсических реакций в процессе и после завершения неоадъювантной химиолучевой терапии преобладали: тромбоцитопения, нейтропения и лейкопения I–II степени, что не требовало назначения дополнительной симптоматической терапии. Лучевая терапия в полном объеме была завершена у 45 (98 %) больных. Химиотерапия в полном объеме была завершена у 42 (91 %) пациентов. Медиана срока между окончанием химиолучевой терапии и хирургическим вмешательством составила 44 дня. Хирургическое лечение после завершения химиолучевой терапии было выполнено у 100 % больных, в том числе R0 резекции – у 93 % больных. **Заключение.** Предложенная методика предоперационной химиолучевой терапии удовлетворительно переносится больными, в большинстве случаев может быть завершена в полном объеме и не препятствует выполнению последующего хирургического лечения, включая расширенно-комбинированные вмешательства.

Ключевые слова: рак желудка, неоадъювантная химиолучевая терапия, токсичность, комбинированное лечение.

Рак желудка является пятым по распространенности злокачественным новообразованием и второй ведущей причиной смерти от рака в мире [1]. В Российской Федерации в структуре онкологической смертности рак желудка также занимает 2-е ранговое место (ежегодно заболе-

вают более 37 000 человек, умирают более 20 000 человек); летальность в течение первого года после установления диагноза достигает 50 % [2]. По данным мировой литературы, общая пятилетняя выживаемость пациентов операбельным раком желудка не превышает 20–30 %. Операция

с адекватным объемом лимфодиссекции является основным методом лечения, однако прогноз в случае местнораспространенных форм рака желудка остается неутешительным. В первую очередь это связано с развитием локо-регионарного рецидива и отдаленных метастазов, в том числе вызванных диссеминацией раковых клеток во время оперативного вмешательства [3].

Улучшение отдаленных результатов лечения большинство авторов связывает с развитием комплексной терапии, включающей наряду с хирургическим лечением химиотерапию, лучевую терапию, а также их комбинации [4, 5]. Однако до настоящего времени не определен оптимальный состав адъювантной терапии, а также временные интервалы ее проведения. Потенциально предоперационная терапия имеет существенные преимущества: максимально раннее начало системного лечения; локо-регионарное воздействие на первичный процесс и регионарные метастазы, позволяющее добиться регрессии опухоли вплоть до ее эрадикации; снижение биологического потенциала диссеминированных раковых клеток. По данным ряда зарубежных авторов, применение предоперационной химиолучевой терапии позволяет увеличить частоту радикальных (R0) операций, а также приводит к достижению полного и выраженного терапевтического патоморфоза у 30–40 % больных [6–9]. В МРНЦ разработана и внедрена оригинальная методика неоадъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) [10]. С учетом того, что в последующем больному выполняется радикальная операция, важнейшее значение приобретает безопасность неоадъювантной терапии.

Целью исследования явился анализ частоты развития и степени тяжести токсических реакций со стороны периферической крови, печени, поджелудочной железы.

Материал и методы

В МРНЦ проведена II фаза клинического исследования комбинированного лечения больных раком желудка с НХЛТ и последующей гастрэктомией D2. Основным критерием включения был

морфологически подтвержденный рак желудка cT3–4N0, cT2–4N1–3; M0. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр с дневным дроблением дозы: 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч (84 ед. ВДФ, что изоэффективно 50 Гр классического фракционирования). Применяли трехпольное облучение с углами наклона к центральной оси справа – 30–60°, слева – 10–40°, слева сзади – 90–160°. Облучение осуществлялось высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Philips SL 20». Продолжительность курса облучения составляла 18 дней (с учетом выходных – 24 дня). Химиотерапия проводилась следующими препаратами: (1) капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии; (2) оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно один раз в 3 нед (1-й и 21-й дни). Хирургическое лечение планировали через 4–6 нед после завершения курса химиолучевой терапии. В работе применяли международную классификацию TNM, 7-го издания (2009). Оценка токсичности неоадъювантной химиолучевой терапии проводилась с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 45 больных, из них 28 мужчин и 17 женщин. Возраст пациентов составлял 40–76 лет (медиана – 60 лет). Наиболее часто опухоль располагалась в верхней и средней третях желудка, у 11 больных было отмечено субтотальное и тотальное поражение. Среди морфологических форм рака желудка преобладали низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак (64,5 %). По данным комплексного обследования (ФГС, СКТ, лапароскопия), опухоль желудка в пределах мышечного/субсерозного слоев была диагностирована у 11 (24 %) больных, прорастание серозной оболочки либо вовлечение окружающих структур – у 34 (76 %) больных. Регионарная лимфаденопатия была выявлена в 36 (80 %) случаях.

В таблице суммированы данные о степени токсичности при проведении НХЛТ у больных

Таблица

Частота токсических проявлений во время неоадъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

Критерии токсичности	Степень токсичности				
	Всего	I степень	II степень	III степень	IV степень
Анемия	5 (11 %)	4 (9 %)	1 (2 %)	-	-
Тромбоцитопения	22 (48 %)	21 (46 %)	-	1 (2 %)	-
Нейтропения	18 (40 %)	10 (22 %)	8 (18 %)	-	-
Лейкопения	17 (37 %)	10 (22 %)	7 (15 %)	-	-
Гиперамлаземия	3 (7 %)	3 (7 %)	-	-	-
Билирубин общий	10 (22 %)	9 (20 %)	1 (2 %)	-	-
ЩФ	13 (29 %)	13 (29 %)	-	-	-
АСТ	17 (38 %)	17 (38 %)	-	-	-
АЛТ	12 (27 %)	12 (27 %)	-	-	-

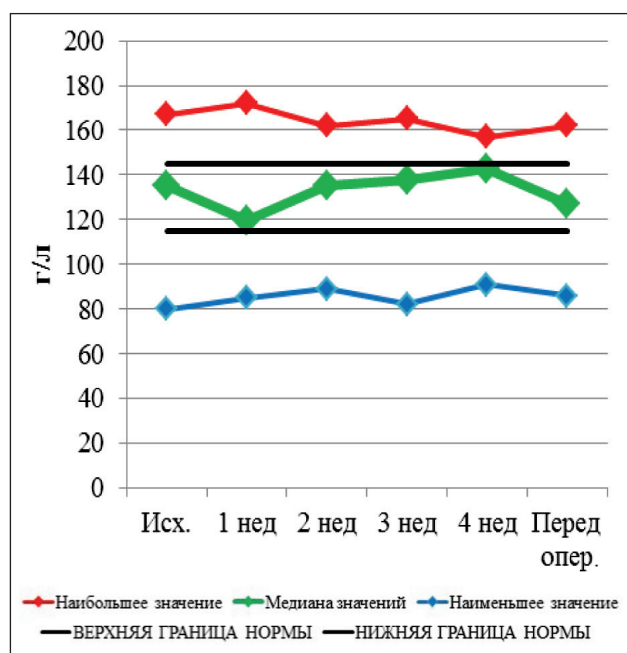


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

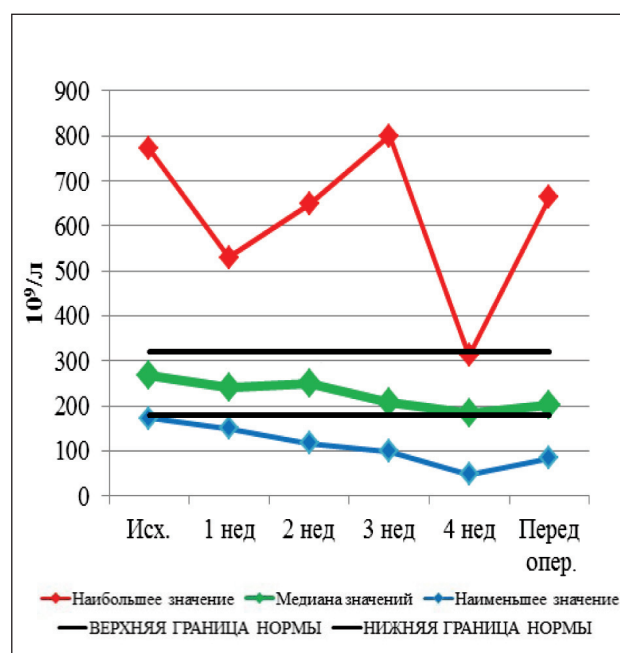


Рис. 2. Динамика уровня тромбоцитов при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

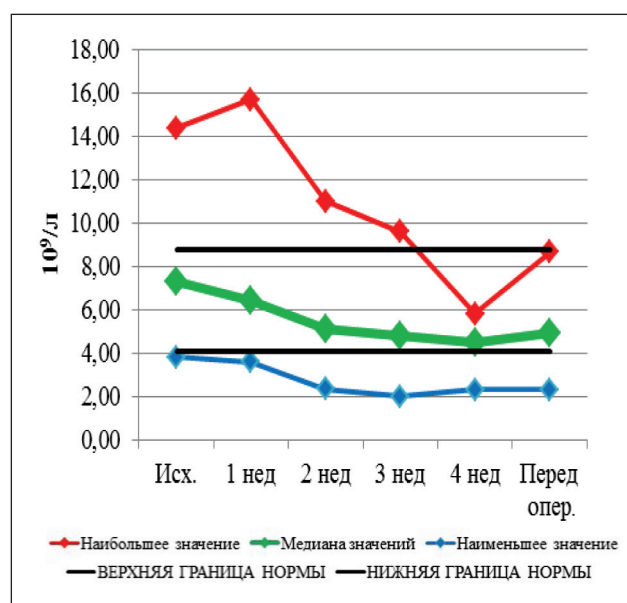


Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

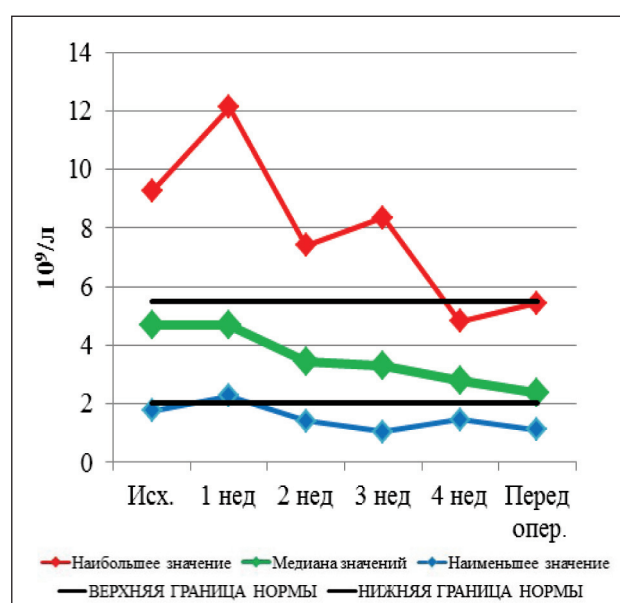


Рис. 4. Динамика уровня нейтрофилов при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

местнораспространенным раком желудка. Как следует из представленных данных, преобладала I ст., которая не требовала проведения корригирующей терапии; II ст. токсичности наблюдалась наиболее часто со стороны показателей белой крови – нейтрофилов и лейкоцитов; III ст. токсичности (тромбоцитопения) имела место только у 1 больного. Полученные результаты выгодно отличаются от результатов ряда зарубежных авторов, по данным которых, при проведении химиолучевой терапии гематологическая и желудочно-кишечная токсичность III–IV ст. наблюдалась у 12–52 % больных,

описаны и летальные исходы, связанные с лечением [11, 12]. В то же время S. Samel et al. [13] отметили весьма невысокий уровень токсичности – только у 1 больного из 16 имела место реакция III ст.; преобладали гематологические и желудочно-кишечные токсические реакции I–II ст.

Динамика гематологических и биохимических показателей при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения представлена на рис. 1–9. Перед НХЛТ у 14 пациентов наблюдалась анемия I–II ст., которая сохранялась в течение всего курса лечения у 10 больных, при

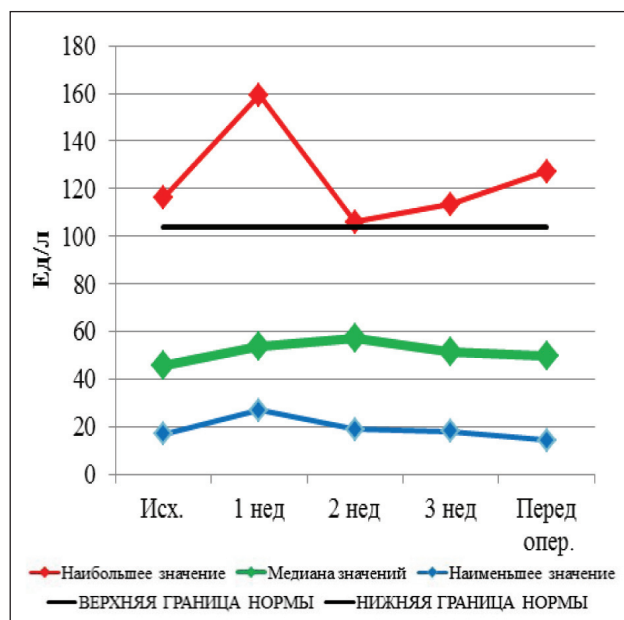


Рис. 5. Динамика уровня амилазы при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

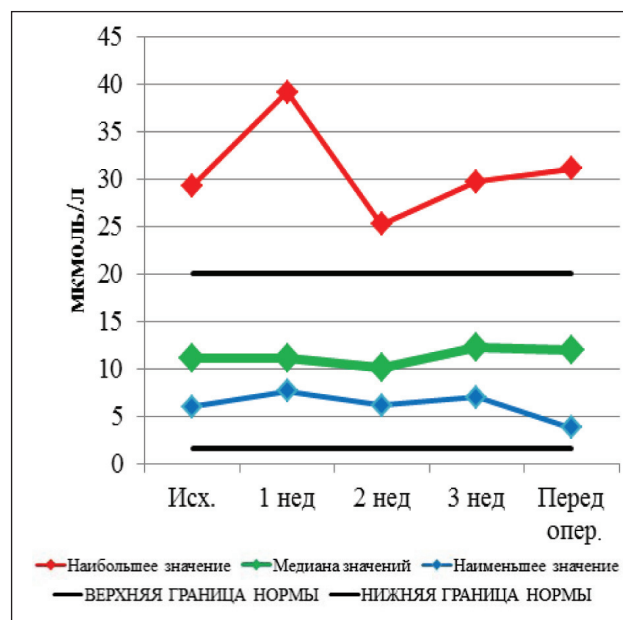


Рис. 6. Динамика показателей общего билирубина при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

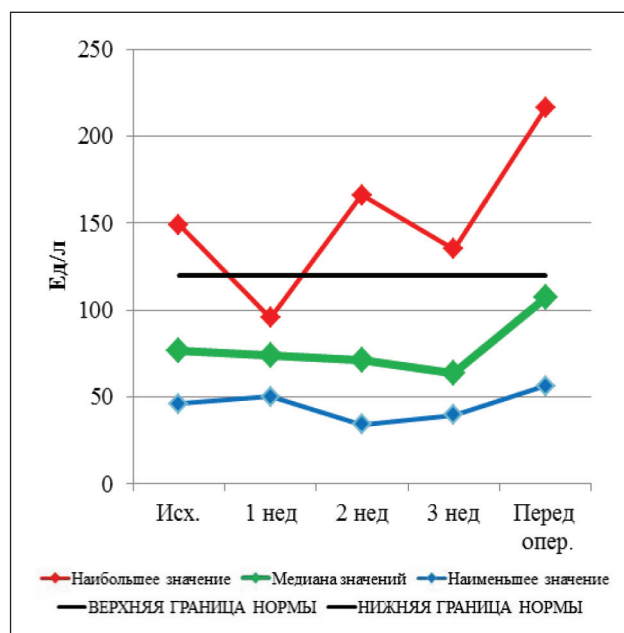


Рис. 7. Динамика показателей щелочной фосфатазы при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

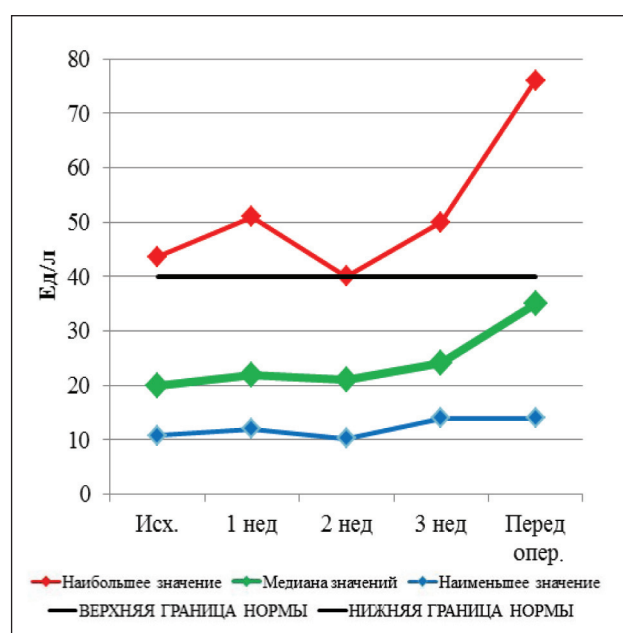


Рис. 8. Динамика показателей АСТ при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

этом в 4 случаях показатели достигли нормальных значений. Среди больных с нормальным исходным показателем гемоглобина анемия I и II ст. развилась у 2 больных. Перед операцией анемия I ст. имела место в 4 случаях. Тромбоцитопения перед началом НХЛТ была выявлена у 1 больного, она сохранялась в течение всего курса лечения. У 7 больных тромбоцитопения I ст. наблюдалась на 2-й нед лечения, у 11 — на 3-й нед. Перед операцией тромбоцитопения I ст. сохранялась в 11 случаях. Лейкопения (ЛП) I ст. перед началом НХЛТ наблю-

далась в одном случае. На 2-й нед ЛП I ст. выявлена у 3 больных, II ст. — у 2 пациентов. На 3-й нед лечения ЛП I ст. наблюдалась в 9 случаях, II ст. — в 2 случаях. К 4-й нед ЛП I и II ст. сохранялась только у 2 пациентов. Лейкопения I–II ст. перед хирургическим лечением имела место в 6 случаях, III и IV ст. токсичности не наблюдались. Показатели нейтрофилов перед началом НХЛТ у всех больных были в пределах нормальных значений. В течение курса лечения нейтропения I и II ст. наблюдалась в 4 случаях. Перед хирургическим лечением

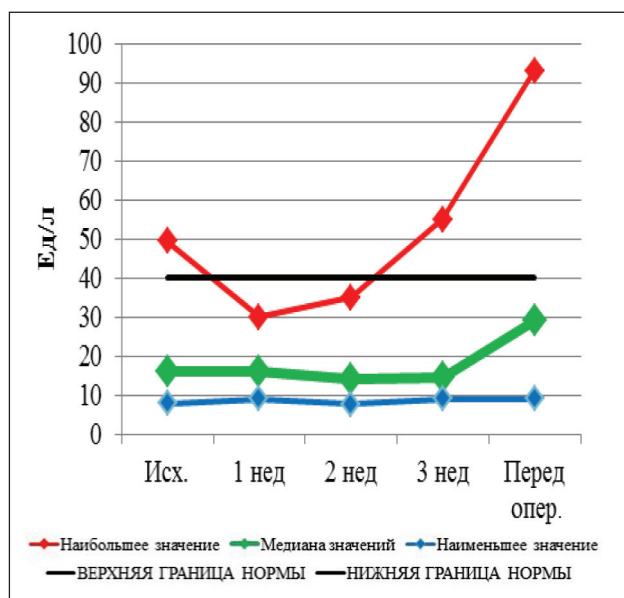


Рис. 9. Динамика показателей АЛТ при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

нейтропения I–II ст. наблюдалась у 16 больных. Таким образом, изменения периферической крови наиболее часто выражались в снижении уровня тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов (37–48 %). Существенно реже наблюдалась анемия (11 %).

Перед началом НХЛТ уровень амилазы был в пределах нормальных значений у всех больных. В процессе лечения повышение уровня амилазы крови имело место у 3 больных, во всех случаях – I степени. К моменту выполнения операции повышение уровня амилазы крови не наблюдалось ни у одного пациента. Полученные данные свидетельствуют о высокой радио- и химиорезистентности поджелудочной железы. До начала лечения повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) наблюдался у 2 больных, он сохранялся в течение всего курса лечения. Повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 4 больных и сохранялось в течение всего курса лечения у 2 больных, у других 2 больных к моменту операции данный показатель нормализовался. Повышенный уровень АСТ I ст. наблюдался у одного пациента, что сохранилось вплоть до операции. Повышенный уровень АЛТ I ст. перед НХЛТ наблюдалось у 1 пациента, а после начала лечения этот показатель у больного пришел в норму. В процессе лечения к концу 1-й нед уровень щелочной фосфатазы был в пределах нормы у всех больных; повышение уровня общего билирубина I ст. выявлено у 1 пациента. Повышение уровня АСТ I степени зарегистрировано у 1 пациента, а повышение АЛТ не наблюдалось. К концу 2-й нед НХЛТ не отмечалось новых случаев повышения печеночных показателей. В конце

3-й нед курса предоперационного лечения новых случаев повышения ЩФ не было, повышенный уровень общего билирубина I ст. имел место у одного пациента. Повышение уровня АСТ I ст. зарегистрировано у 2 больных, АЛТ I ст. – у 1 больного. Непосредственно перед операцией повышение уровня щелочной фосфатазы I ст. было выявлено у 13 пациентов; общего билирубина I ст. – у 6, II ст. – у 1 пациента. Перед операцией повышение уровня АСТ I ст. выявлено у 13 пациентов, АЛТ I ст. – у 10 пациентов.

В целом лучевая терапия была завершена в запланированном объеме у 44 (98 %) больных и только в одном случае была прервана на дозе 37,5 Гр. Химиотерапия была завершена в запланированном объеме у 41 (91 %) больного. Введение оксалиплатина было проведено у всех 100 % больных; прием капецитабина в 4 случаях был прерван в течение последней недели курса в связи с развитием токсических явлений.

Полученные нами результаты хорошо коррелируют с данными ряда зарубежных авторов, показавших в клинических исследованиях в рамках I–II фаз, что неoadъювантная химиолучевая терапия удовлетворительно переносится больными и может быть успешно завершена в 90 % и более случаев [9, 14–16].

Радикальное хирургическое лечение было выполнено у всех 45 больных в объеме гастрэктомии либо субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2; в 27 % случаев были произведены расширенно-комбинированные вмешательства. Минимальный срок между окончанием химиолучевой терапии и операцией составил 27 дней, максимальный – 74 дня, медиана – 44 дня.

Заключение

Неoadъювантная химиолучевая терапия (СОД 46 Гр + САРОХ) при местнораспространенном раке желудка удовлетворительно переносится больными, может быть завершена в запланированном объеме и в запланированные сроки у абсолютного большинства больных. Среди токсических явлений в процессе и после завершения ХЛТ преобладают тромбоцитопения, нейтропения и лейкопения I–II ст. Хирургическое лечение после завершения НХЛТ может быть выполнено в запланированном объеме у 100 % больных, включая расширенно-комбинированные вмешательства.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). М., 2017. 30.
3. Takebayashi K., Murata S., Yamamoto H., Ishida M., Yamaguchi T., Kojima M., Shimizu T., Shiomi H., Sonoda H., Naka S., Mekata E., Okabe H., Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; Jun 21 (6): 1991–97. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9
4. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundahl S.A., Estes N.C., Stemmermann G.N., Haller D.G., Ajani J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson J.A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6; 345 (10): 725–30.
5. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Loftis F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
6. Ronellenfitch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slanger T.E., Burmeister B., Kelsen D., Niedzwiecki D., Schuhmacher C., Urba S., van de Velde C., Walsh T.N., Ychou M., Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer*. 2013 Oct; 49 (15): 3149–58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
7. Blank S., Stange A., Sisic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb; 398 (2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
8. Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today*. 2017 Nov; 47 (11): 1295–302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
9. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biemann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep; 16 (9): 1090–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
10. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н., Евдокимов Л.В. Способ комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Патент № 2478407 РФ. № 2011136818/14. Заявл. 05.09.2011. Бюл. № 10 от 10.04.2013.
11. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., Lehmann N., Meyer H.J., Riera-Knorrenschild J., Langer P., Engenhardt-Cabillic R., Bitzer M., Königsrainer A., Budach W., Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27 (6): 851–6. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
12. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb; 82 (2): 132–6.
13. Samel S., Hofheinz R., Hundt A., Sturm J., Knoll M.R., Wenz F., Queisser W., Post S. Neoadjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Onkologie*. 2001 Jun; 24 (3): 278–82.
14. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83 (2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
15. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol*. 2014 Aug; 112 (2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
16. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Вальков М.Ю., Гулидов И.А., Петелин Г.И., Титова Л.Н., Рагулин Ю.А., Красильников А.В., Эфендиев В.А. Лучевая терапия неоперабельного рака желудка по схеме ускоренного гиперфракционирования. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 4: 11–14.
17. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск*. 2017; 26 (2): 26–40.

Поступила 15.02.18

Принята в печать 31.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID: E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: k.dm.dm@mail.ru. SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID: C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Аникина Екатерина Николаевна, клинический ординатор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: kateria.anikina@yandex.ru. Researcher ID: E-2250-2018. ORCID: 0000-0003-1953-6991.

Полуэктова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1882-5429. Researcher ID: E-2303-2018. ORCID: 0000-0002-1139-8419.

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: md.titova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6038-2851.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов
о котором необходимо сообщить**

ANALYSIS OF HEMATOLOGIC, HEPATIC AND PANCREATIC TOXICITY DURING NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad, D.D. Kudryavtsev, E.N. Anikina, M.V. Poluaktova, L.N. Titova

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
10, Zhukov Street, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Purpose. We analyzed the frequency and severity of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during and after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer. **Material and methods.** Phase II clinical trial was conducted to evaluate the efficacy of the combined modality treatment including neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy for patients with locally advanced gastric cancer. The main inclusion criteria were: histologically verified gastric cancer, cT3-4N0, cT2-4N1-3; M0. Before starting neoadjuvant therapy, all patients underwent thoracic and abdominal CT and laparoscopy to exclude peritoneal carcinomatosis. A total dose of radiation therapy was 45 Gy (1 + 1.5 Gy/fraction/day with a 4–5 hour interval) concurrently with the modified CAPOX chemotherapy regimen. Gastrectomy or subtotal resection of the stomach was planned 4–6 weeks after the completion of chemoradiotherapy. The toxicity assessment of neoadjuvant chemoradiotherapy was performed using the NCI CTC scale, version 3.0. The assessment of hematological, hepatic and pancreatic toxicities was done. **Results.** Among the toxicity during and after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy, thrombocytopenia, neutropenia and leukopenia (grade 1–2) were the most common, requiring no additional symptomatic therapy. Radiation therapy was completed in 45 (98 %) patients. Chemotherapy was completed in 42 (91 %) patients. The median time between the completion of chemoradiotherapy and surgery was 44 days. Surgery following chemoradiotherapy was performed in 100 % of patients, including R0 resection in 93 % of patients. **Conclusion.** Preoperative chemoradiotherapy was well tolerated by patients, could be completed in most cases and did not prevent subsequent surgical treatment.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, toxicity, combination treatment.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E35986. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 30. [in Russian]
3. Takebayashi K., Murata S., Yamamoto H., Ishida M., Yamaguchi T., Kojima M., Shimizu T., Shiomi H., Sonoda H., Naka S., Mekata E., Okabe H., Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; Jun 21 (6): 1991–97. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9
4. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundahl S.A., Estes N.C., Stemmermann G.N., Haller D.G., Ajani J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson J.A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6; 345 (10): 725–30.
5. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
6. Ronellenfisch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slinger T.E., Burmeister B., Kelsen D., Niedzwiecki D., Schuhmacher C., Urba S., van de Velde C., Walsh T.N., Ychou M., Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer*. 2013 Oct; 49 (15): 3149–58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
7. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb; 398 (2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
8. Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today*. 2017 Nov; 47 (11): 1295–302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
9. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sagen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep; 16 (9): 1090–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
10. Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Titova L.N., Evdikimov L.V. Method of combined treatment of locally advanced stomach cancer. Patent № 2478407 Russia. № 2011136818/14; 10.04.2013. [in Russian]
11. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., Lehmann N., Meyer H.J., Riera-Knorrenschild J., Langer P., Engenhart-Cabillie R., Bützer M., Königsrainer A., Budach W., Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27 (6): 851–6. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
12. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb; 82 (2): 132–6.
13. Samel S., Hofheinz R., Hundt A., Sturm J., Knoll M.R., Wenz F., Queisser W., Post S. Neoadjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Onkologie*. 2001 Jun; 24 (3): 278–82.
14. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83 (2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
15. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemering E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and

efficacy study. *Radiother Oncol.* 2014 Aug; 112 (2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.

16. Zolotkov A.G., Mardynskij Ju.S., Val'kov M.Ju., Gulidov I.A., Petelin G.I., Titova L.N., Ragulin Ju.A., Krasil'nikov A.V., Jefendiev V.A. Accelerated radiotherapy for inoperable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2011; 4: 11–14. [in Russian]

17. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanco Yu.S. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26 (2): 26–40. [in Russian]

Received 15.02.18

Accepted 31.03.18

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID: E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Dmitriy D. Kudryavtsev, MD Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: k.dm.dm@mail.ru. Researcher ID: C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Ekaterina N. Anikina, MD, Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: kateria.anikina@yandex.ru. Researcher ID: E-2250-2018. ORCID: 0000-0003-1953-699124.

Marina V. Poluaktova, PhD, Head of Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID: E-2303-2018. ORCID: 0000-0002-1139-8419.

Lyudmila N. Titova, MD, PhD, Radiologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: md.titova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6038-2851.

The study was conducted within the framework of a project funded by the Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia for 2015-2016 and for the first half of 2017, the intermediate results of which were reflected in the publication [17]. The authors declare that they have no conflict of interest